

Analyse tirée de l'avis transmis au ministre le 14 octobre 2016.
Pour en savoir plus sur les *Processus et critères d'évaluation des produits sanguins stables* de l'INESSS cliquez [ici](#).

PANZYGA^{MC} – IMMUNOGLOBULINES HUMAINES POUR PERFUSION INTRA VEINEUSE

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

SOMMAIRE

Panzyga^{MC} est une préparation liquide et stérile pour perfusion intraveineuse contenant 10 % d'immunoglobulines humaines. Il est indiqué pour le traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire, de déficit immunitaire secondaire et de purpura thrombopénique immunologique.

Le déficit immunitaire est une altération de l'état d'immunité d'un individu. Lorsqu'il est causé par un défaut de certaines cellules du système immunitaire, il s'agit de déficit immunitaire primaire et lorsqu'il est acquis à la suite d'une maladie ou d'un traitement médical, il s'agit d'un déficit immunitaire secondaire. Il y a plusieurs formes de déficit immunitaire primaire et de déficit immunitaire secondaire. Bien que ces maladies diffèrent du point de vue de l'épidémiologie, de la pathophysiologie et du phénotype clinique, elles ont en commun la prédisposition des patients à contracter des infections. Séparément, les différentes sortes de déficit immunitaire primaire sont rares, mais ensemble elles affectent une naissance sur 2 000.

Le purpura thrombopénique immunologique est un trouble caractérisé par la destruction accélérée des plaquettes due à la liaison d'auto-anticorps présents à leur surface. Chez les adultes, il est généralement chronique et a une incidence estimée à 2,6 cas pour 100 000 habitants. Chez les enfants, le purpura thrombopénique immunologique apparaît sous une forme aiguë qui se résorbe en six mois pour les deux tiers d'entre eux.

Aucune publication d'études cliniques évaluant l'efficacité et l'innocuité de Panzyga^{MC} n'a été repérée lors de la recherche documentaire. Toutefois, trois rapports d'études cliniques impliquant 91 patients ont été soumis à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.

À ce jour, notre recherche documentaire n'a pas repéré d'avis des autres organisations sur l'utilisation de Panzyga^{MC} pour le traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire, de déficit immunitaire secondaire et de purpura thrombopénique immunologique. Toutefois, il existe des recommandations sur l'utilisation des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Panzyga^{MC}

Nom du demandeur/fabricant : Octapharma Canada Inc.

Dénomination commune; forme et teneur : Immunoglobulines humaines; solution pour perfusion intraveineuse, 100 mg/ml

Date de l'avis de conformité de Santé Canada : 24 juin 2016

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : Sans objet

Identification numérique de drogue (DIN) : 02456087

Date de commercialisation du produit au Canada : 1 août 2016

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information déposée par le fabricant ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les indications approuvées par Santé Canada et les données disponibles au moment de l'évaluation réalisée par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Lecture externe et accompagnement scientifique

La lecture externe et l'accompagnement scientifique sont des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Aux fins de validation du présent avis, l'expert consulté est :

- D^r Hugo Chapdelaine, immunologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Panzyga^{MC} est une préparation liquide et stérile pour perfusion intraveineuse contenant 10 % d'immunoglobulines humaines. Il est préparé à partir de lots de plasma humain regroupant au moins 3 500 dons. Chaque millilitre de solution contient 100 mg de protéines dont au moins 96 % sont des immunoglobulines. La distribution des sous-classes d'immunoglobulines G (IgG) de Panzyga^{MC} est comparable à celle du plasma humain non dénaturé. L'ajout de glycine permet de stabiliser le produit (Tableau 1). Panzyga^{MC} contient une quantité d'immunoglobulines A (IgA) d'au plus 0,3 mg/ml [Octapharma Canada, 2016b].

Tableau 1 Composition du produit Panzyga^{MC}

COMPOSANT	CONCENTRATION
Immunoglobulines G (IgG) humaines	10 % p/v
Glycine	15 mg/ml à 19,5 mg/ml
IgA	≤ 0,3 mg/ml

Source : Octapharma Canada, 2016b.

Abréviations: IgA : Immunoglobuline A; p/v : poids/volume.

Panzyga^{MC} peut contenir des traces des produits utilisés lors du processus d'inactivation des pathogènes (tri-n-butyl phosphate et octoxynol) (ce processus est présenté à la section 4). Selon le fabricant, il n'y aurait pas de toxicité associée à leur présence [Octapharma Canada, 2016b].

Panzyga^{MC} est offert en six formats à usage unique contenant 10 ml, 25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml ou 300 ml de produit. Aucun élément du conditionnement de Panzyga^{MC} ne contient de latex [Octapharma Canada, 2016b].

2.2 Origine du produit

Le produit Panzyga^{MC} destiné au marché canadien sera fabriquée à partir de plasma de source étasunienne collecté dans des centres approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) et de plasma récupéré¹ par les États-Unis².

3 INDICATION

3.1 Indication

Panzyga^{MC} est indiqué pour le traitement des patients atteints :

- d'un déficit immunitaire primaire;
- d'un déficit immunitaire secondaire;

¹ Le plasma récupéré est fractionné et utilisé pour produire de l'albumine, des immunoglobulines intraveineuses et d'autres produits thérapeutiques (Société canadienne du sang. Le plasma [site Web]. Ottawa, ON : Société canadienne du sang; 2016. Disponible à : <https://blood.ca/fr/sang/plasma> (consulté le 31 août 2016)).

² Information transmise par le fabricant le 15 avril 2016.

- de purpura thrombopénique immunologique [Octapharma Canada, 2016b].

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie (enfants âgés de 2 ans à 15 ans)

Traitement de substitution pour le déficit immunitaire

Panzyga^{MC} a fait l'objet d'études chez 25 enfants âgés de 2 ans à 15 ans. Les données relatives aux paramètres pharmacocinétiques, à l'efficacité et à l'innocuité étaient comparables à celles obtenues chez des sujets adultes. Aucun ajustement de dose n'a été nécessaire pour obtenir la concentration sérique cible d'IgG [Octapharma Canada, 2016b].

Traitement du purpura thrombopénique immunologique

L'innocuité et l'efficacité de Panzyga^{MC} n'ont pas été étudiées chez les enfants atteints de purpura thrombopénique immunologique [Octapharma Canada, 2016b].

Femmes enceintes et femmes qui allaitent

L'innocuité de Panzyga^{MC} durant la grossesse ou l'allaitement n'a pas été étudiée au cours des études cliniques [Octapharma Canada, 2016b].

Gériatrie (patients âgés de plus de 65 ans)

Les études cliniques sur Panzyga^{MC} ne comprenaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer si ces derniers réagissent différemment des sujets moins âgés. Les patients âgés de plus de 65 ans pourraient être exposés à un risque accru d'effets indésirables, comme des effets thromboemboliques ou des manifestations rénales aiguës [Octapharma Canada, 2016b].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Panzyga^{MC} est contre-indiqué chez les patients ayant déjà eu une réaction anaphylactique ou systémique grave suite à l'administration d'une préparation d'immunoglobulines humaines et chez ceux présentant un déficit sélectif en IgA associé à la présence d'anticorps dirigés contre les IgA [Octapharma Canada, 2016b].

L'utilisation d'immunoglobulines humaines intraveineuses fait l'objet d'une importante mise en garde à propos de la possibilité d'événements thromboemboliques, comme l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde [Octapharma Canada, 2016b].

3.3 Portrait clinique

3.3.1 Déficit immunitaire primaire

Le déficit immunitaire, ou immunodéficience, est une diminution ou une altération de l'état d'immunité d'une personne. Le terme déficit immunitaire primaire désigne toutes les formes d'immunodéficience causées par un défaut de certaines cellules du système immunitaire. L'IUIS (en anglais *International Union of Immunological Societies*) reconnaît l'existence de près de 300 types de déficits immunitaires génétiquement définis par une mutation dans un seul gène [Picard *et al.*, 2015]. Ces maladies diffèrent du point de vue de l'épidémiologie, de la pathophysiologie et du phénotype clinique [Albin et Cunningham-Rundles, 2014]. Séparément, les différentes sortes de déficit immunitaire sont rares, mais ensemble elles affectent une naissance sur 2 000 [Bonilla *et al.*, 2015]. Les personnes atteintes de déficit immunitaire sont prédisposées à une augmentation du taux et de la

gravité des infections, à une dérégulation immunologique associée à une maladie auto-immune et des réponses inflammatoires aberrantes et à la formation de tumeurs malignes. Les déficits immunitaires sont catégorisés selon leur pathophysiologie et leurs caractéristiques cliniques [Bonilla *et al.*, 2015].

Les déficits immunitaires primaires traités lors des essais cliniques avec Panzyga^{MC} sont le déficit immunitaire commun variable et l'agammaglobulinémie liée au chromosome X. Alors que le déficit immunitaire commun variable est une immunodéficience caractérisée par une production tardive d'anticorps [Ameratunga *et al.*, 2013], l'agammaglobulinémie liée au chromosome X est caractérisée par une absence de cellules B causant la non-production d'anticorps [Albin et Cunningham-Rundles, 2014]. Les personnes ayant ce type de déficit immunitaire sont susceptibles de contracter des infections des voies respiratoires supérieures et inférieures et du système gastro-intestinal [Cherin *et al.*, 2016; Bonilla *et al.*, 2015]. Le traitement de première intention pour ces deux maladies est une thérapie de remplacement des IgG qui a pour objectifs la réduction de l'incidence et de la gravité des infections et la prévention d'une détérioration des fonctions organiques à long terme [Bonilla *et al.*, 2015; Jolles *et al.*, 2015].

3.3.2 Déficit immunitaire secondaire

Le terme déficit immunitaire secondaire désigne toutes les formes d'immunodéficience acquise causées par des facteurs extérieurs tels qu'une maladie ou un traitement médical. Cette forme d'immunodéficience est plus fréquente que le déficit immunitaire primaire. Les conditions les plus communes pour lesquelles un déficit immunitaire secondaire peut être observé sont la leucémie lymphoïde chronique, les myélomes multiples, la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique et l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Le traitement de la maladie dépend du niveau d'atteinte du système immunitaire [Compagno *et al.*, 2014]. Aucun patient atteint de déficit immunitaire secondaire n'a été traité avec Panzyga^{MC} lors des essais cliniques pour lesquels la documentation a été soumise à l'INESSS.

L'utilisation d'une préparation d'immunoglobulines pour le traitement du déficit immunitaire secondaire a le même objectif que pour le déficit immunitaire primaire, c'est-à-dire la réduction du taux d'infections et de leur gravité [Cherin *et al.*, 2016].

3.3.3 Purpura thrombopénique immunologique

Le purpura thrombopénique immunologique est une maladie caractérisée par la destruction accélérée des plaquettes due à la liaison d'auto-anticorps anti-plaquettes qui entraînent leur destruction par les phagocytes mononucléés. Chez l'adulte, il débute insidieusement sans événement prédecesseur et devient généralement chronique, alors que chez l'enfant, il est passager et se résorbe en six mois chez les deux tiers d'entre eux [Provan *et al.*, 2010]. L'efficacité de Panzyga^{MC} a été évaluée pour le traitement des adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique.

Chez l'adulte, l'incidence du purpura thrombopénique immunologique chronique est estimée à 2,6 cas pour 100 000 habitants [ACMTS, 2009]. Le traitement de première intention du purpura thrombopénique immunologique est l'utilisation de corticostéroïde. Compte tenu de leur capacité à augmenter rapidement la numération plaquettaire, les immunoglobulines sont utilisées pour empêcher une hémorragie ou permettre au patient de subir une intervention chirurgicale [Provan *et al.*, 2010; Anderson *et al.*, 2007].

3.4 Avis des agences réglementaires

Panzyga^{MC} a été homologué par Santé Canada en juin 2016³. Cependant, les agences américaines et européennes n'ont pas encore publié leurs recommandations⁴ (Tableau 2). La mise en marché de Panzyga^{MC} a été autorisée en Allemagne le 24 février 2016. Panzyga^{MC} est approuvé dans 16 autres pays membres de l'Union Européenne (Autriche, Danemark, Finlande, Angleterre, Suisse, Norvège, Pologne, Islande, Croatie, Portugal, Hongrie, Hollande, Italie, Lettonie, Malte, Estonie). Une demande de mise en marché de Panzyga^{MC} est présentement en évaluation dans 11 autres pays européens⁵.

Tableau 2 Avis des agences réglementaires du Canada, des États-Unis et d'Europe concernant les indications de Panzyga^{MC}.

AGENCES RÉGLEMENTAIRES	INDICATIONS ACTUELLES HOMOLOGUÉES POUR PANZYGA ^{MC}
Santé Canada [†]	Déficit immunitaire primaire Déficit immunitaire secondaire Purpura thrombopénique immunologique
FDA	Panzyga ^{MC} est présentement en évaluation [‡]
EMA	Panzyga ^{MC} n'est pas homologué [‡]
MHRA [§]	Déficit immunitaire primaire Purpura thrombopénique immunologique Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique et pour qui la prophylaxie aux antibiotiques ne fonctionne pas Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélomes multiples qui n'ont pas répondu à la vaccination contre le pneumocoque Enfants et adolescents atteints du syndrome de l'immunodéficience acquise et ayant des infections bactériennes récurrentes Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant subi une transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques Syndrome de Guillain Barré Maladie de Kawasaki

Abréviations : EMA : Agence européenne des médicaments (en anglais *European Medicines Agency*); FDA : Food and Drug Administration; MHRA : Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency de l'Angleterre.

[†] Monographie de produit canadienne : Panzyga^{MC} [Octapharma Canada, 2016b].

[‡] Information transmise par le fabricant lors d'une rencontre ayant eu lieu à l'INESSS le 10 juin 2016. Dernière vérification faite le 15 août 2016.

[§] Monographie de Panzyga^{MC} publiée en Angleterre [Octapharma, 2016].

³ Santé Canada. Recherche sur les avis de conformité [site Web]. Disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/noc-ac/index-fra.jsp> (consulté le 15 août 2016).

⁴ Information transmise par le fabricant lors d'une rencontre ayant eu lieu à l'INESSS le 10 juin 2016.

⁵ Heads of Medicines Agencies (HMA). MRI (Mutual Recognition Information) Product Index. Product Name in the RMS: Panzyga [site Web]. Disponible à : <http://mri.medagencies.org/human/product/details/46526> (consulté le 15 juillet 2016).

3.5 Orientations d'autres organisations

Aucune instruction relative à l'utilisation de Panzyga^{MC} dans le traitement du déficit immunitaire primaire, du déficit immunitaire secondaire et du purpura thrombopénique immunologique n'a été repérée lors de la recherche documentaire. Cependant, il existe des recommandations qui s'appliquent à toutes les préparations d'immunoglobulines administrées par voie intraveineuse.

3.5.1 Déficit immunitaire primaire et secondaire

Le BC Provincial Blood Coordinating Office et le Réseau régional ontarien de coordination du sang recommandent l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses pour le traitement du déficit immunitaire primaire et du déficit immunitaire secondaire lorsqu'il y a présence d'hypogammaglobulinémie associée à la récurrence d'infection bactérienne [BCPBCO, 2014; RRoCS, 2012].

L'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology et l'American College of Allergy, Asthma and Immunology ont établi les paramètres à considérer pour le diagnostic et la prise en charge du déficit immunitaire primaire. Ils recommandent notamment l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses pour le traitement du déficit immunitaire, telles que l'agammaglobulinémie liée au chromosome X et le déficit immunitaire commun variable [Bonilla *et al.*, 2015].

L'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology recommande de déterminer la dose d'immunoglobulines à administrer ainsi que la fréquence du dosage en fonction de la réponse clinique du patient. L'organisation soutient également qu'une dose maximale de 800 mg/kg par mois serait particulièrement efficace pour le traitement des patients affectés de déficit immunitaire primaire accompagné de maladie pulmonaire chronique [AAAAI, 2005; Roifman *et al.*, 1987].

3.5.2 Purpura thrombopénique immunologique

Le BC Provincial Blood Coordinating Office recommande l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses dans le cadre d'un traitement à volet multiple pour le traitement du purpura thrombopénique immunologique lorsque le patient a une hémorragie potentiellement mortelle. L'utilisation d'immunoglobulines peut être envisagée si la numération plaquettaire est inférieure à $20 \times 10^9/l$ et elle peut être considérée en présence d'un purpura thrombopénique chronique [BCPBCO, 2014].

Le Réseau régional ontarien de coordination du sang recommande l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses dans le cadre d'un traitement à volets multiples pour le traitement du purpura thrombopénique immunologique lorsqu'il est en phase aiguë et qu'il est accompagné de complications hémorragiques majeures ou de saignements muco-cutanés d'importance clinique. L'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses peut aussi être envisagée chez les patients qui ne répondent pas ou qui répondent peu à une dose suffisante de stéroïdes ou comme traitement d'appoint chez les patients ayant subi une splénectomie [RRoCS, 2012].

La Société américaine d'hématologie a publié des lignes directrices pour le traitement du purpura thrombopénique immunologique en 2011. Elle suggère que les immunoglobulines soient utilisées avec les corticostéroïdes lorsqu'une augmentation rapide de la numération plaquettaire est requise ou lorsque l'utilisation de corticostéroïdes comme traitement de

première intention est contre-indiquée [Neunert *et al.*, 2011].

Le National Blood Authority de l'Australie a publié des directives sur l'utilisation clinique des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse. Celles-ci stipulent que les immunoglobulines devraient être administrées aux patients adultes affectés de purpura thrombopénique immunologique sévère avec une numération plaquettaire inférieure à $30 \times 10^9/l$ [NBA, 2012].

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

L'inactivation des pathogènes est assurée pendant le processus de fabrication de Panzyga^{MC} grâce à trois étapes (Tableau 3) :

- Un traitement par solvant/détergent permet l'inactivation des virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine, le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C [Octapharma Canada, 2016b].
- Une nanofiltration (20 nm) permet l'élimination des virus enveloppés et des virus non-enveloppés tels que le virus de l'hépatite A et le parvovirus B19 [Octapharma Canada, 2016b].
- La chromatographie par échange d'ions permet l'élimination des virus non-enveloppés [Octapharma Canada, 2016b].

Tableau 3 Réduction des pathogènes pendant la fabrication de Panzyga^{MC}

Source : [Octapharma Canada, 2016a].

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

La stabilité du produit Panzyga^{MC} dépend de la température à laquelle il est conservé (Tableau 4) [Octapharma Canada, 2016b].

Tableau 4 Stabilité et conservation de Panzyga^{MC}

TEMPÉRATURE	STABILITÉ
Entre 2°C et 8°C	24 mois à compter de la date de fabrication
Inférieure ou égale à 25°C	6 mois à compter du moment où il est entreposé à cette température

Source : Monographie de Panzyga^{MC} [Octapharma Canada, 2016b].

5.2 Enjeu d'entreposage

Panzyga^{MC} ne doit pas être congelé ni être exposé à la lumière [Octapharma Canada, 2016b].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

Panzyga^{MC} est une préparation d'immunoglobulines prête à l'emploi, qui peut être administrée uniquement par voie intraveineuse. La posologie à utiliser dépend de l'indication à traiter et du poids du patient (Tableau 5) [Octapharma Canada, 2016b].

Tableau 5 Recommandations pour la dose et le débit de perfusion à utiliser lors de l'administration de Panzyga^{MC} selon l'indication

INDICATION	DOSE (mg/Kg)	FRÉQUENCE	DÉBIT MAXIMAL (ml/Kg/min)	REMARQUE
DIP et DIS	200 à 800*	3 semaines ou 4 semaines	0,08 [†]	Patients recevant un premier traitement depuis plus de 8 semaines.
			0,12 [‡]	Patients ayant reçu 4 à 6 traitements à un intervalle de 3 à 4 semaines.
			0,14 [§]	Patients ayant reçu plus de 6 traitements à un intervalle de 3 à 4 semaines.
PTI	1 000	2 jours consécutifs	0,08 [†]	Le traitement peut être renouvelé en cas de rechute.

Source : Monographie de Panzyga^{MC} [Octapharma Canada, 2016b].

Abréviations : DIP : déficit immunitaire primaire; DIS : déficit immunitaire secondaire; PTI : purpura thrombopénique immunologique.

* Avec le temps, il est possible d'adapter la posologie pour obtenir une concentration minimale d'IgG d'au moins 5 g/l et les réponses cliniques souhaitées.

† Étapes d'augmentation du débit suggérées : 0,01 ml/kg/min, 0,02 ml/kg/min, 0,04 ml/kg/min et 0,08 ml/kg/min. Le débit initial doit être maintenu 30 minutes et il peut ensuite être augmenté graduellement à intervalles de 15 minutes à 30 minutes selon la tolérance du patient.

‡ Étapes d'augmentation du débit suggérées : 0,01 ml/kg/min, 0,02 ml/kg/min, 0,04 ml/kg/min, 0,08 ml/kg/min et 0,12 ml/kg/min. Le débit initial doit être maintenu 30 minutes et il peut ensuite être augmenté graduellement à intervalles de 15 minutes à 30 minutes selon la tolérance du patient.

§ Étapes d'augmentation du débit suggérées : 0,01 ml/kg/min, 0,02 ml/kg/min, 0,04 ml/kg/min, 0,08 ml/kg/min et 0,14 ml/kg/min. Le débit initial doit être maintenu 30 minutes et il peut ensuite être augmenté graduellement à intervalles de 15 minutes à 30 minutes selon la tolérance du patient.

|| Dose totale de 2 000 mg/kg.

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Enjeux liés au produit

Avant d'utiliser Panzyga^{MC}, il doit être amené à la température ambiante. La solution doit être homogène. Elle ne doit pas contenir de particule ou de précipité ni avoir une couleur anormale [Octapharma Canada, 2016b].

Enjeux liés à la perfusion

L'interaction de Panzyga^{MC} avec d'autres médicaments est inconnue. La perfusion doit être administrée à l'aide d'un cathéter intraveineux distinct [Octapharma Canada, 2016b].

Enjeux liés à la condition du patient

Les patients doivent être bien hydratés avant d'amorcer une perfusion de Panzyga^{MC}. La perfusion de Panzyga^{MC} doit être administrée au débit le plus faible possible chez les patients présentant des facteurs de risque d'évènement thromboembolique, d'insuffisance rénale et de méningite aseptique. L'administration d'une surdose peut causer une surcharge liquidienne, notamment chez les sujets âgés et ceux souffrant d'insuffisance rénale [Octapharma Canada, 2016b].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

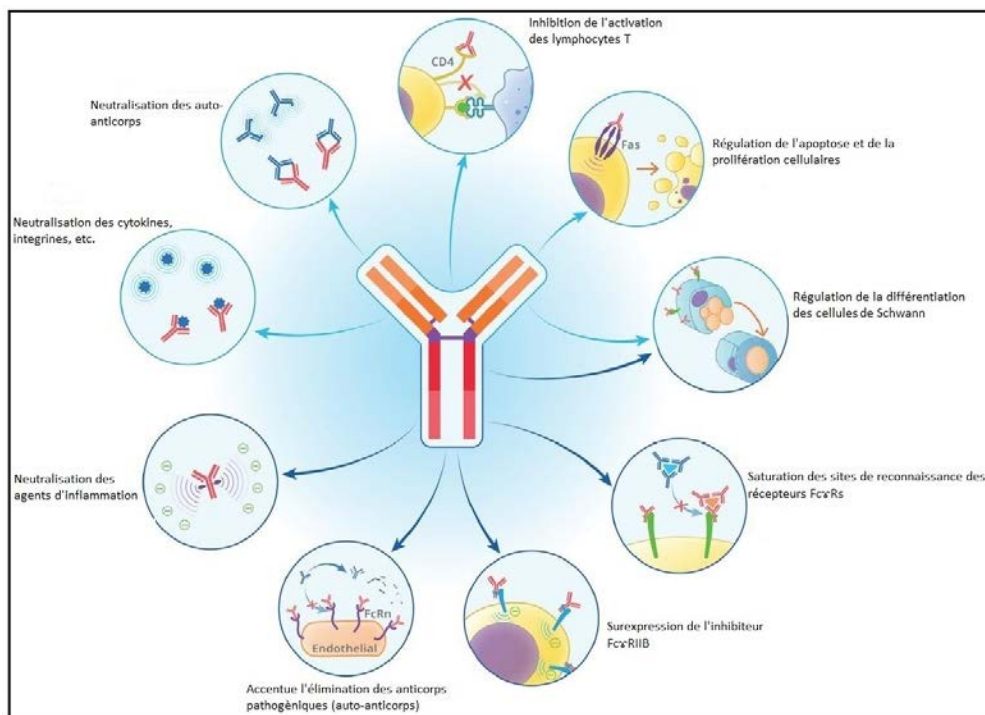
7.1 Mode d'action

Les immunoglobulines sont l'effecteur principal de la réponse immunitaire humorale. Leur capacité de protection contre les agents pathogènes ou leurs produits toxiques fait intervenir trois modes d'action principaux :

- La liaison des immunoglobulines à un antigène restreint son accès aux cellules.
- Les immunoglobulines induisent l'opsonisation en s'attachant à la surface d'un agent pathogène ou d'une particule étrangère. De ce fait, leur région constante (Fc) se lie aux récepteurs spécifiques des cellules phagocytaires et les active afin de détruire l'agent pathogène.
- L'activation du complément à l'aide de la région Fc des immunoglobulines, renforce la phagocytose des agents pathogènes ou favorise la destruction directe de certaines bactéries.

L'ensemble des mécanismes biologiques impliqués dans la défense immunitaire induite par les immunoglobulines est représenté à la figure 1.

Figure 1 Illustration des mécanismes dérivés des immunoglobulines G pendant le traitement de maladies auto-immunes



Source : figure adaptée de Nikolov *et al.*, 2016.

Ces mécanismes peuvent être induits par le fragment Fab (*Fragment antigen-binding*) ou la région constante Fc des IgG ainsi que par les protéines solubles présentes dans les préparations d'immunoglobulines administrées par voie intraveineuse : cytokines et chimiokines. Les mécanismes induits par le fragment Fab comportent : la neutralisation des cytokines, la neutralisation des chimiokines et celle des auto-anticorps, ainsi que l'inhibition de l'interaction cellulaire à travers le blocage des récepteurs de surface. Les mécanismes modulés par la fonction du fragment Fc comportent les interactions avec le complément ainsi qu'avec les récepteurs FcγRs, induisant ainsi la cytotoxicité et la phagocytose.

7.2 Pharmacocinétique

7.2.1 Traitement du déficit immunitaire primaire

Les paramètres pharmacocinétiques ont été mesurés chez 50 patients ayant participé à l'étude clinique NGAM-01 (NCT01012323, voir la section 8.1). Les sujets ont reçu des perfusions de Panzyga^{MC} à une fréquence de trois ou quatre semaines pendant un an. Les échantillons pour l'analyse des paramètres pharmacocinétiques ont été recueillis entre la septième et la neuvième perfusion de Panzyga^{MC} (Tableau 6). Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques étaient comparables chez les enfants (2 ans à 11 ans), les adolescents (12 ans à 15 ans) et les adultes (16 ans à 75 ans) [Octapharma Canada, 2016b].

Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques de Panzyga^{MC} suivant l'administration d'une dose de 200 mg/kg à 800 mg/kg chez les patients atteints de déficit immunitaire primaire.

PARAMÈTRE	INTERVALLE DE TRAITEMENT			
	3 SEMAINES (N = 21)		4 SEMAINES (N = 29)	
	MOYENNE	MÉDIANE (ÉTENDUE)	MOYENNE	MÉDIANE (ÉTENDUE)
C _{max} (g/l)	21,8*	■	17,4*	■
T _{max} (h)	3,0	■	2,5	■
ASC _t (h x g/l)	7581*	■	7578*	■
C _{min} (g/l)	n.d.	■	n.d.	■
T _{1/2} (jours)	36,6 [†]	■	42,6 [‡]	■

Source : Monographie de Panzyga^{MC} [Octapharma Canada, 2016b; Octapharma AG, 2013b].*

Abbréviations : ASC_t : aire sous la courbe de concentration-temps pendant l'intervalle posologique; C_{max} : concentration maximale; C_{min} : concentration minimale; n.d. : non disponible; T_{max} : temps requis pour atteindre la concentration maximale; T_{1/2} : temps de demi-vie.

* Valeur de la moyenne géométrique.

[†] N = 20.

[‡] N = 27.

7.2.2 Traitement du déficit immunitaire secondaire

Aucune étude pharmacocinétique officielle de Panzyga^{MC} n'a été effectuée chez les patients atteints de déficit immunitaire secondaire [Octapharma Canada, 2016b].

7.2.3 Traitement du purpura thrombopénique immunologique

Aucune étude pharmacocinétique officielle de Panzyga^{MC} n'a été effectuée chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique [Octapharma Canada, 2016b].

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

Aucune publication de résultats des études cliniques évaluant l'efficacité et l'innocuité de Panzyga^{MC} n'a été repérée lors de la recherche documentaire. Toutefois, trois rapports d'étude clinique ont été soumis à l'INESSS. Les principaux résultats de ces études sont rapportés dans la monographie canadienne de Panzyga^{MC} et sont brièvement décrits dans cette section. Les forces et limites des études retenues sont présentées à l'annexe A.

8.1 Traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire

Deux études cliniques avaient comme objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Panzyga^{MC} dans le traitement de patients atteints de déficit immunitaire primaire. Il s'agit d'un essai prospectif à devis ouvert, multicentrique, non contrôlé et sans comparateur (NGAM-01, NCT01012323) ainsi que de l'étude de prolongation de ce dernier (NGAM-05, NCT01313507).

Pour être admissibles, les patients devaient être atteints de déficit immunitaire commun variable ou d'agammaglobulinémie liée au chromosome X et recevoir depuis au moins six mois un traitement de substitution des immunoglobulines par voie intraveineuse. Au total, 51 patients âgés de 2 ans à 65 ans ont participé à l'étude NGAM-01 (âge moyen de 26,8 ans). Le groupe de patients était composé de 18 femmes et de 33 hommes, tous caucasiens. Une dose de 200 mg/kg à 800 mg/kg de Panzyga^{MC} a été administrée aux patients à un intervalle de trois semaines à quatre semaines sur une période d'un an. Le débit maximal autorisé pour l'administration de Panzyga^{MC} était de 0,08 ml/kg/min. La concentration minimale d'IgG sérique était d'au moins 6,8 g/l pour les deux intervalles de traitement [Octapharma Canada, 2016b].

Le paramètre d'évaluation primaire était le taux annuel d'infections bactériennes graves par personne. Pour cette étude, la définition d'infection bactérienne grave incluait la pneumonie bactérienne, la bactériémie/sepsie, l'ostéomyélite/arthritis septique, l'abcès viscéral et la méningite bactérienne. Le taux annuel d'infections bactériennes graves par patient s'est élevé à 0,08 %. Les principaux résultats de cette étude figurent dans les tableaux 7 et 8 [Octapharma Canada, 2016b].

Tableau 7 Sommaire des infections bactériennes observées chez les patients atteints de déficit immunitaire primaire traités avec Panzyga^{MC}.

SOUS-GROUPE DE PATIENTS	INFECTION BACTÉRIENNE	PATIENT, N (%)	INFECTION, N	TEMPS MÉDIAN DE RÉOLUTION, JOUR (ÉTENDUE)	TAUX ANNUEL D'IB PAR PERSONNE (IC [*])
Enfants, 2 ans à 11 ans (N = 13)	Grave	■	■	■	■
	Autres infections [‡]	■	■	■	■
Adolescents, 12 ans à 15 ans (N = 12)	Grave	■	■	■	■
	Autres infections [‡]	■	■	■	■
Adultes, 16 ans à 75 ans (N = 26)	Grave	■	■	■	■
	Autres infections [‡]	■	■	■	■
Tous (N = 51)	Grave	■	4	■	0,080 (0,503) [†]
	Autres infections [‡]	■	■	■	3,682 (5,119) [§]

Sources : rapport d'étude clinique [Octapharma AG, 2013b] et monographie de Panzyga^{MC} [Octapharma Canada, 2016b].

Abréviations : IB : infection bactérienne; IC : intervalle de confiance; N : nombre.

* Intervalle de confiance, seule la limite supérieure est présentée.

† Limite supérieure de l'intervalle de confiance à 99 % unilatéral.

‡ Survenue d'une infection, peu importe le type sévère. N'inclut pas les infections bactériennes graves.

§ Limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % unilatéral.

Tableau 8 Sommaire des paramètres d'évaluation secondaire observés chez les patients atteints de déficit immunitaire primaire.

SOUS-GROUPE DE PATIENTS	ABSENCE DU TRAVAIL OU DE L'ÉCOLE		HOSPITALISATION		PRISE D'ANTIBIOTIQUE		ÉPISODE DE FIÈVRE	
	PATIENT, N (%)	JOUR*, N (TAUX ANNUEL PAR PATIENT)	PATIENT, N (%)	JOUR*, N (TAUX ANNUEL PAR PATIENT)	PATIENT, N (%)	TRAITEMENT**†, N (TAUX ANNUEL PAR PATIENT)	PATIENT, N (%)	ÉPISODE DE FIÈVRE*, N (TAUX ANNUEL PAR PATIENT)
Enfants 12 ans à 15 ans (N = 13)	■	■	■	■	■	■	■	■
Adolescents 12 ans à 15 ans (N = 12)	■	■	■	■	■	■	■	■
Adultes, 16 ans à 75 ans (N = 26)	■	■	■	■	■	■	■	■
Tous (N = 51)	25 (49,0)	183 (3,643)	1 (2,0)	4 (0,08)	42 (82,4)	■	11 (21,6)	■

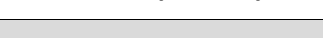
Sources : rapport d'étude clinique [Octapharma AG, 2013b] et monographie de Panzyga^{MC} [Octapharma Canada, 2016b].

Abréviation : N : nombre.

* Nombre total.

† Pour le traitement ou la prophylaxie.

Cinq patients ont subi un effet indésirable grave pendant l'étude, mais aucun de ces effets n'a été jugé en lien avec Panzyga^{MC} [Octapharma AG, 2013b].

Abréviation : N : nombre.

[†] Nombre total de perfusions administrées pendant l'étude clinique.

[§] Un effet indésirable était jugé possiblement lié à Panzyga^{MC} si le rapport contenait suffisamment d'information pour accepter la relation causale (pas impossible).

|| Un effet indésirable était jugé probablement lié à Panzyga^{MC} si le rapport incluait des bonnes raisons et suffisamment d'information pour envisager la relation causale (concevable).

[illegible]

Abréviations : N : nombre; n.d. : non disponible.

† Un effet indésirable était jugé probablement lié à Panzyga^{MC} si le rapport incluait des bonnes raisons et suffisamment d'information pour envisager la relation causale (concevable).

[§] Nombre total de perfusions administrées pendant l'étude clinique.

Des 21 patients, quatre (19 %), soit deux enfants et deux adultes, ont subi des effets indésirables pouvant être possiblement⁶ ou probablement⁷ liés à Panzyga^{MC}. Les réactions les plus fréquentes étaient la nausée (9,5 %) et la céphalée (9,5 %) [Octapharma Canada, 2016b]. Les tableaux 11 et 12 résument les données sur les effets indésirables obtenues lors

⁷ Un effet indésirable était jugé probablement lié à Panzyga^{MC} si le rapport incluait des bonnes raisons et suffisamment d'information pour envisager la relation causale (concevable).

de l'étude clinique NGAM-05. [Octapharma AG, 2013a].

Tableau 11 Résumé des effets indésirables observés au cours de la prolongation de l'étude clinique NGAM-01 (étude NGAM-05).

Source : rapport d'étude clinique [Octapharma AG, 2013a].

Abréviations : N : nombre; n.d. : non disponible.

* Nombre total de patients inclus dans l'étude clinique.

† Nombre total de perfusions administrées pendant l'étude clinique.

‡ Les effets indésirables significatifs étaient définis comme ceux menant à des résultats hématologiques et des tests de laboratoire anormaux ainsi que tout évènement menant à une intervention incluant le retrait de l'étude, la réduction de la dose et l'utilisation de thérapie conjointe additionnelle.

§ Un effet indésirable était jugé possiblement lié à Panzyga^{MC} si le rapport contenait suffisamment d'information pour accepter la relation causale (pas impossible).

|| Un effet indésirable était jugé probablement lié à Panzyga^{MC} si le rapport incluait des bonnes raisons et suffisamment d'information pour envisager la relation causale (concevable).

Tableau 12 Effets indésirables possiblement* ou probablement† liés à Panzyga^{MC} observés au cours de l'étude NGAM-05.

[illegible]

Source : rapport d'étude clinique [Octapharma AG, 2013a].

Abréviation : N : nombre.

* Un effet indésirable était jugé possiblement lié à Panzyga^{MC} si le rapport contenait suffisamment d'information pour accepter la relation causale (pas impossible).

† Un effet indésirable était jugé probablement lié à Panzyga^{MC} si le rapport incluait des bonnes raisons et suffisamment d'information pour envisager la relation causale (concevable).

‡ Nombre total de patients inclus dans l'étude clinique.

[§] Nombre total de perfusions administrées pendant l'étude clinique.

8.2 Traitement des patients atteints d'un déficit immunitaire secondaire.

Aucune étude évaluant l'efficacité et l'innocuité de Panzyga^{MC} n'a été effectuée chez les patients atteints de déficit immunitaire secondaire.

8.3 Traitement des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique.

Une étude (NGAM-02, NCT01349790) avait comme objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Panzyga^{MC} pour le traitement des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique. Il s'agit d'un essai prospectif à devis ouvert,

multicentrique, non contrôlé et sans comparateur [Octapharma Canada, 2016b].

Pour être admissible, les patients devaient avoir un diagnostic confirmé de purpura thrombopénique immunologique depuis au moins 12 mois et une numération plaquettaire d'au plus de $20 \times 10^9/l$. Il pouvait y avoir ou non présence de saignement. Au total, 40 patients âgés de 19 ans à 72 ans (âge moyen de 36,7 ans) ont participé à l'étude clinique NGAM-02. Le groupe était composé de 23 hommes (57 %) et de 17 femmes (43 %). Panzyga^{MC} a été administré en deux doses de 1 g/kg pendant deux jours consécutifs (dose totale de 2 g/kg). Le débit maximal autorisé pour l'administration de Panzyga^{MC} était de 0,08 ml/kg/min [Octapharma Canada, 2016b; Octapharma AG, 2015]. La numération plaquettaire a été mesurée du jour 1 au jour 8, puis au jour 15 et au jour 22 et l'intensité des saignements était déterminée selon l'échelle de Buchanan⁸ [Buchanan et Adix, 2002]. Les 40 patients ont reçu la première dose de Panzyga^{MC}, mais quatre patients ont été exclus du groupe d'analyse parce qu'ils n'étaient pas éligibles à l'étude dû à des violations majeures du protocole

[REDACTED]

Le paramètre d'évaluation primaire était l'augmentation de la numération plaquettaire à une valeur de $50 \times 10^9/l$ ou plus dans les sept jours suivant la première perfusion de Panzyga^{MC}. Le but était de démontrer que l'administration de Panzyga^{MC} entraîne un taux de réponse supérieur à 60 % tel qu'exigé par la FDA [2013]. Cette réponse est également utilisée comme critère d'évaluation pour d'autres préparations d'immunoglobulines [Dash *et al.*, 2014]. Des 36 patients ayant participé à l'ensemble de l'étude, 29 patients ont atteint une numération plaquettaire de $50 \times 10^9/l$ ou plus dans les sept jours suivant la première perfusion (taux de réponse de 81 %, intervalle de confiance à 95 % de 64 % à 92 %). La moyenne de la numération plaquettaire maximale rapportée chez ces 36 patients s'est élevée à $236,9 \times 10^9/l \pm 205,18 \times 10^9/l$. Les principaux résultats de cette étude sont présentés dans les tableaux 13 et 14.

⁸ Saignement mineur : un maximum de 100 pétéchies et/ou un maximum de cinq ecchymoses ayant un diamètre supérieur à 3 cm. Aucun saignement des muqueuses.

Saignement léger : plus de 100 pétéchies et/ou plus de cinq ecchymoses ayant un diamètre supérieur à 3 cm. Aucun saignement des muqueuses.

Saignement modéré : plusieurs saignements visibles des muqueuses qui ne nécessitent pas d'attention médicale immédiate ni d'intervention.

Saignement sévère : saignement des muqueuses ou hémorragie interne suspectée qui nécessite une intervention médicale immédiate ou une intervention [Buchanan et Adix, 2002].

Tableau 13 Paramètres d'efficacité de Panzyga^{MC} pour le traitement des patients atteints du purpura thrombopénique immunologique en fonction des niveaux de réponse.

NIVEAU DE RÉPONSE	PATIENT AYANT RÉPONDU AU TRAITEMENT (N = 36)		DÉLAI MÉDIAN DE RÉPONSE, JOUR (IC95 %)	DURÉE MÉDIANE DE LA RÉPONSE, JOUR (IC95 %)
	N (%)	IC95 %		
Réponse* ≥ 50 x 10 ⁹ /l (jour 1 à jour 8)	29 (80,6) [†]	65,98 à 91,81 [†]	2 (1 à 2)	14 [‡] (10 à 17)
Réponse alternative [§] ≥ 30 x 10 ⁹ /l (> 7 jours)	■	■	■ ■	■ ■
Réponse complète ≥ 100 x 10 ⁹ /l (> 7 jours)	18 (50,0)	32,92 à 67,08	■ ■	■ ■
Absence ou perte de réponse [¶] < 30 x 10 ⁹ /l ou apparition de saignement	15 ^{**} (41,7)	25,51 à 59,24	■	■

Sources : rapport d'étude clinique [Octapharma AG, 2015] et monographie de Panzyga^{MC} [Octapharma Canada, 2016b].

Abréviations : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; N : nombre; s.o. : sans objet.

* Selon le paramètre d'efficacité primaire.

[†] La valeur d'efficacité primaire a aussi été analysée pour un sous-groupe de patients excluant ceux qui avaient eu une violation majeure au protocole qui aurait pu influencer la valeur du paramètre d'efficacité. Dans ce sous-groupe de 33 patients, 27 patients (81,8 %) ont répondu à Panzyga^{MC} (IC95 % de 64,54 % à 93,02 %).

[‡] La durée moyenne de la réponse telle que définie selon le paramètre d'efficacité primaire était de 12,4 ± 5,8 jours.

[§] Augmentation de la numération plaquettaire supérieure ou égale à 30 x 10⁹/l et au moins égale au double de la valeur mesurée avant la première perfusion. L'augmentation doit être confirmée au moins à deux occasions espacées d'une période de sept jours. Il doit y avoir absence de saignement.

^{||} Augmentation de la numération plaquettaire supérieure ou égale à 100 x 10⁹/l et au moins égale au double de la valeur mesurée avant la première perfusion. L'augmentation doit être confirmée au moins à deux occasions espacées d'une période de sept jours. Il doit y avoir absence de saignement.

[¶] Numération plaquettaire inférieure à 30 x 10⁹/l ou augmentation de la numération plaquettaire équivalente à moins de deux fois celle mesurée avant la première perfusion ou présence de saignement. La valeur de la numération plaquettaire doit être confirmée à deux occasions espacées d'une période d'un jour.

^{**} La valeur inclut les patients qui n'ont pas répondu au traitement en plus des patients qui ont répondu au traitement et qui ont ensuite eu une détérioration de leur numération plaquettaire ou une apparition de saignement.

Tableau 14 Évolution des saignements globaux des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique à la suite du traitement avec Panzyga^{MC}

INTENSITÉ DES SAIGNEMENTS GLOBAUX	PATIENT, N (%)		
	0 h À 24 h AVANT LA PREMIÈRE PERFUSION (N = 36)	JOUR 8 (N = 34)*	JOUR 22 (N = 36)
Aucun	13 (36,1)	31 (91,2)	■
Mineur [†]	■	2 (5,9)	■
Léger [‡]	■	1 (2,9)	■
Modéré [§]	■	0	■
Sévère	■	0	■

Sources : rapport d'étude clinique [Octapharma AG, 2015] et monographie de produit [Octapharma Canada, 2016b].

Abréviation : N : nombre de patients.

* Données manquantes pour deux patients.

[†] Maximum de 100 pétéchiies et/ou un maximum de cinq ecchymoses ayant un diamètre supérieur à 3 cm. Aucun saignement des muqueuses [Buchanan et Adix, 2002].

[‡] Plus de 100 pétéchiies et/ou plus de cinq ecchymoses ayant un diamètre supérieur à 3 cm. Aucun saignement des muqueuses [Buchanan et Adix, 2002].

[§] Plusieurs saignements visibles des muqueuses qui ne nécessitent pas d'attention médicale immédiate ou d'intervention [Buchanan et Adix, 2002].

^{||} Saignement des muqueuses ou hémorragie interne suspectée qui nécessitent une intervention médicale immédiate ou une intervention [Buchanan et Adix, 2002].

Les effets indésirables observés à un taux supérieur à 5 % dans cette étude clinique étaient : la céphalée, la fièvre, la nausée, le vomissement, l'étourdissement et l'anémie [Octapharma Canada, 2016b]. Les tableaux 15 et 16 résument les données sur les effets indésirables obtenus lors de l'étude clinique NGAM-02 [Octapharma AG, 2015].

■ Un effet indésirable était associé à Panzyga^{MC}, soit une méningite aseptique d'intensité modérée. ■ [Octapharma Canada, 2016b; Octapharma AG, 2015].

■

■ [Octapharma

AG, 2015].

[Redacted]

[Redacted]

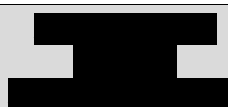
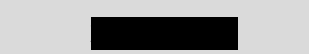
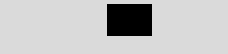
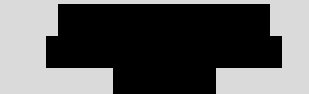
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Octapharma AG, 2015].

Tableau 15 Résumé des effets indésirables observés au cours de l'étude portant sur l'innocuité de Panzyga^{MC} dans le traitement de patients atteints de purpura thrombopénique immunologique.

Sources : rapport d'étude clinique [Octapharma AG, 2015] et monographie de Panzyga^{MC} [Octapharma Canada, 2016b].

Abréviation : n.d. : non disponible.

* Nombre total de patients inclus dans l'étude clinique.

[†] Nombre total de perfusions administrées pendant l'étude clinique.

* Effets indésirables non graves et qui ont nécessité soit un changement de dose ou de produit ou une autre action ou une thérapie additionnelle.

[§] Un effet indésirable était jugé possiblement lié à Panzyga^{MC} si le rapport contenait suffisamment d'information pour accepter la relation causale (pas impossible).

|| Un effet indésirable était jugé probablement lié à Panzyga^{MC} si le rapport incluait des bonnes raisons et suffisamment d'information pour envisager la relation causale (concevable).

Tableau 16 Effets indésirables possiblement* ou probablement† liés à Panzyga^{MC} observés au cours de l'étude NGAM-02 et survenus chez au moins deux patients.

Source : rapport d'étude clinique [Octapharma AG, 2015].

Abréviation : N : nombre.

* Un effet indésirable était jugé possiblement lié à Panzyga^{MC} si le rapport contenait suffisamment d'information pour accepter la relation causale (pas impossible).

† Un effet indésirable était jugé probablement lié à Panzyga^{MC} si le rapport incluait des bonnes raisons et suffisamment d'information pour envisager la relation causale (concevable).

8.4 Autres considérations d'innocuité

8.4.1 Mises en garde sur l'utilisation de préparations d'immunoglobulines

L'utilisation de préparations d'immunoglobulines comporte des mises en garde au sujet :

- de la possibilité qu'elles contiennent des agents infectieux pouvant causer des maladies;
- de la possibilité qu'elles contiennent des anticorps pouvant se comporter comme des hémolysines et, le cas échéant, provoquer la destruction de globules rouges et, dans de rares cas, l'hémolyse;
- des cas de méningite aseptique ayant été recensés lors de leur utilisation;
- du risque d'insuffisance rénale aiguë, particulièrement lors de l'utilisation d'une préparation d'immunoglobulines contenant du sucrose;
- du risque de syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (SRPT);
- de la possibilité de réduire l'efficacité de vaccins vivants atténués, notamment ceux contre la rougeole, les oreillons, la rubéole ou la varicelle et ce, pendant une période allant de six semaines à trois mois, voire même un an lorsque des doses élevées sont administrées;
- la possibilité d'interférence avec des tests sérologiques de dépistage d'anticorps viraux;
- la possibilité de transmission passive d'anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires (A, B et D), ce qui pourrait entraîner un résultat positif au test à

l'antiglobuline (test de Coombs) direct ou indirect [Octapharma Canada, 2016b].

8.4.2 Avis d'Héma-Québec

En 2009, un avis de pharmacovigilance a été émis par Héma-Québec sur les cas d'hémolyse associée à l'administration d'immunoglobulines intraveineuses. Cet avis souligne que l'hémolyse a été principalement rapportée chez les patients de groupe sanguin A ou AB ayant reçu une dose totale supérieure ou égale à 2 g/kg d'immunoglobulines par voie intraveineuse [Héma-Québec, 2009].

8.4.3 Avis de Santé Canada

Récemment, Santé Canada a émis un résumé de l'examen d'innocuité sur l'utilisation des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse, en soulignant le risque d'événements thrombotiques liés à l'utilisation de ces produits [Santé Canada, 2014].

9 PRODUITS COMPARABLES INSCRITS SUR LA LISTE DES PRODUITS DU SYSTÈME DU SANG DU QUÉBEC

Il s'agit de la première demande d'ajout à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour Panzyga^{MC}. D'autres préparations d'immunoglobulines humaines pour perfusion intraveineuse figurent sur cette liste : Gammagard S/D^{MC} (Shire Pharma Canada), Gammagard Liquid^{MC} (Shire Pharma Canada), Privigen^{MC} (CSL Behring), Octagam^{MC} (Octapharma Canada) et Gamunex^{MC} (Grifols Canada). Cependant, les indications approuvées par Santé Canada diffèrent selon la préparation choisie. Une comparaison de ces préparations d'immunoglobulines est présentée au tableau 17.

10 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Au Québec, le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT) a élaboré des recommandations sur le recours aux immunoglobulines intraveineuses afin de permettre un encadrement de leur utilisation dans les établissements de santé [CCNMT, 2005]. Le Service de biovigilance et biologie médicale du MSSS a rédigé un plan d'utilisation des immunoglobulines intraveineuses en période de pénurie [MSSS, 2013]. Selon ces documents, le traitement du déficit immunitaire primaire, du déficit immunitaire secondaire (leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple, virus de l'immunodéficience humaine chez l'enfant, greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique) et du purpura thrombopénique immunologique sont des indications prioritaires où le rôle thérapeutique des immunoglobulines intraveineuses est bien établi [INESSS, 2014].

Le CCNMT a aussi émis un avis sur l'interchangeabilité des préparations d'immunoglobulines intraveineuses [CCNMT, 2016].

11 CARACTÉRISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTÉE DU PRODUIT

Panzyga^{MC} est exempt de sel et de sucre [Octapharma Canada, 2016b]. Selon le fabricant son prix de vente constituerait une valeur ajoutée.

Tableau 17 Comparaison des différentes préparations d'immunoglobulines intraveineuses disponibles sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* et de Panzyga^{MC}

VARIABLE	GAMMAGARD S/D ^{MC}	GAMMAGARD LIQUID ^{MC}	GAMUNEX ^{MC*}	PRIVIGEN ^{MC}	OCTAGAM ^{MC}	PANZYGA ^{MC}
Indications	DIP, LLC, PTI	DIP, DIS, PTI, NMM	DIP, DIS, PTI, PIDC, SGB	DIP, DIS, PTI, PIDC	PTI, DIP, DIS, SGB	DIP, DIS, PTI
Contre-indications	Déficit en IgA Antécédents [†]	Déficit en IgA Antécédents [†]	Déficit en IgA Antécédents [†] Hypersensibilité [‡]	Déficit en IgA Antécédents [†] Hyperprolinémie	Déficit en IgA Antécédents [†] Hypersensibilité [‡]	Déficit en IgA Antécédents [†]
Stabilité	≤ 25°C 24 mois	2°C à 8°C 36 mois ≤ 25°C 12 mois	2°C à 8°C 36 mois ≤ 25°C 6 mois	2°C à 25°C 36 mois	2°C à 8°C 24 mois ≤ 25°C 9 mois	2°C à 8°C 24 mois ≤ 25°C 6 mois
Forme	Lyophilisé	Liquide	Liquide	Liquide	Liquide	Liquide
Teneur (%)	5 ou 10 [§]	10	10	10	10	10
Contenu en IgA (mg/ml)	≤ 0,004	≤ 0,14	0,046	≤ 0,025	≤ 0,200	≤ 0,300
Contenu en sucre	40 mg/ml glucose	Pas de sucre ajouté	Aucun	Aucun	90 mg/ml maltose	Aucun
Contenu en sodium	17 mg/ml	Pas de sodium ajouté	Trace	≤ 0,1 mmol/l	≤ 30 mmol/l	≤ 30 mmol/l
pH	6,8 ± 0,4	4,6 à 5,1	4,0 à 4,5	4,6 à 5	5,1 à 6,0	4,5 à 5
Stabilisateur	Glucose	Glycine	Glycine	Proline	Maltose	Glycine
Débit maximal approuvé (ml/kg/min)	0,14	0,08	0,14	0,12	0,08	0,14
Inactivation des pathogènes	1- fractionnement 2- traitement S/D	1- traitement S/D 2- filtration (35 nm) 3- traitement pH 4	1- acide caprylique 2- filtration (35 nm) 3- chromatographie 4- traitement pH 4	1- acide octanoïque 2- filtration (20 nm) 3- traitement pH 4 4- filtration globale	1- traitement S/D 2- traitement pH 4	1- traitement S/D 2- filtration (20 nm) 3- chromatographie
Osmolalité (mOsmol/kg)	1 250	240 à 300	258	320 (isotonique)	310 à 380	240 à 310

Sources : Octapharma Canada, 2016b; Abolhassani *et al.*, 2015; Albin et Cunningham-Rundles, 2014.

Abréviations : DIP : déficit immunitaire primaire; DIS : déficit immunitaire secondaire; LLC : leucémie lymphoïde chronique de type B; NMM : neuropathie motrice multifocale; PIDC : polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique; PTI : purpura thrombopénique immunologique; S/D : solvant/détergent; SGB : syndrome de Guillain-Barré.

* Peut aussi être administré par la voie sous-cutanée pour le traitement du déficit immunitaire primaire et du déficit immunitaire secondaire.

[†] Antécédents de réaction grave ou anaphylactique à une préparation d'immunoglobulines.

[‡] Hypersensibilité connue à l'un des ingrédients du médicament ou à des composants du contenant.

[§] Après reconstitution.

^{||} Pour une solution à 10 %.

12 IMPACTS BUDGÉTAIRES

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout de Panzyga^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour le traitement des patients atteints d'un déficit immunitaire primaire, d'un déficit immunitaire secondaire et de purpura thrombopénique immunologique. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Les principales hypothèses émises pour les fins de l'analyse sont les suivantes :

- Selon un avis du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT) sur l'interchangeabilité des préparations d'immunoglobulines intraveineuses, bien que ces produits ne soient pas identiques et qu'ils se distinguent par certaines caractéristiques, ils sont considérés comme interchangeables pour la majorité des indications et des patients.
- Les principaux comparateurs retenus sont les immunoglobulines intraveineuses inscrite à la *Liste des produits du système du sang du Québec*, soit : Gammagard Liquid^{MC}, Gammagard S/D^{MC}, Gamunex^{MC}, Privigen^{MC} et Octagam^{MC}.
- Le prix soumis de Panzyga^{MC} est de ■■■ \$ par gramme alors que le prix moyen pondéré de l'ensemble des comparateurs est de ■■■ \$ par gramme⁹.
- En 2015, selon Héma-Québec, la quantité annuelle d'immunoglobulines intraveineuses utilisée au Québec était de ■■■ g.
- Basé sur les données de la Société canadienne du sang, le marché des immunoglobulines intraveineuses devrait augmenter annuellement de 4,75 %, 5 % et 5,25 % pour les trois prochaines années suivant l'ajout potentiel de Panzyga^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.
- Il est estimé que Panzyga^{MC} pourrait détenir ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % des parts de marché détenues par l'ensemble des immunoglobulines intraveineuses au cours de chacune des trois premières années suivant son ajout à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Ces parts de marché proviendraient à part égale des principaux comparateurs mentionnés ci-haut.
- Des analyses de sensibilité ont été effectuées en faisant varier la plupart des paramètres inclus dans le modèle.

Le scénario de base présenté au tableau 17 réfère aux coûts liés à l'usage actuel des immunoglobulines intraveineuses qui figurent actuellement à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Le nouveau scénario considère les coûts générés par l'ajout de Panzyga^{MC} en plus de ceux de ses comparateurs à la suite d'une répartition des parts de marché.

⁹ En fonction du taux de change en date du 18 juillet 2016.

Tableau 17 Impact budgétaire de l'ajout de Panzyga^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour le traitement des patients atteints d'un déficit immunitaire primaire, d'un déficit immunitaire secondaire ou de purpura thrombopénique immunologique

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario de base				
Coûts	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Nouveau scénario				
Coûts	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Impact net	-2 248 703 \$	-4 722 275 \$	-7 455 291 \$	-14 426 269 \$
Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			-21 521 206 \$
	Pour 3 ans, économies les plus faibles			-6 280 325 \$

En tenant compte de l'ensemble des hypothèses émises et des considérations énumérées ci-haut, l'ajout de Panzyga^{MC} pourrait réduire les coûts en immunoglobulines intraveineuses d'environ 14 426 269 \$ pour les trois premières années.

13 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Panzyga^{MC}

La recommandation de l'INESSS

- ☒ Introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- ☐ Refus d'introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Bien que la quantité d'information disponible pour procéder à l'évaluation de Panzyga^{MC} demeure limitée, le groupe d'experts reconnaît sa pertinence au regard des données cliniques publiées et présentées en appui.
- ✓ L'analyse d'impact budgétaire est positive. Si le prix de vente utilisé lors de l'évaluation de l'impact budgétaire demeure inchangé, des impacts financiers positifs sont anticipés pour le réseau de la santé.
- ✓ Panzyga^{MC} est indiqué pour les déficits immunitaires primaires et secondaires ainsi que pour le purpura thrombopénique immunologique. Il n'est pas indiqué pour les maladies neurologiques. Une mise en garde est faite concernant la possibilité que ce produit soit utilisé hors indication.
- ✓ Le débit de perfusion élevé pour certaines indications constitue une valeur ajoutée.

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de Panzyga^{MC}

FORCES	LIMITES
Déficit immunitaire primaire	
NGAM-01 (NCT01012323) [Octapharma AG, 2013b]	
▪ Étude multicentrique. ▪ Étude prospective. ▪ 50 sujets ont complété l'étude. ▪ Phase III.	▪ Étude non contrôlée et sans groupe comparateur. ▪ Étude à devis ouvert.
NGAM-05 (NCT01313507) [Octapharma AG, 2013a]	
▪ Étude multicentrique. ▪ Étude prospective.	▪ Étude de prolongation d'une étude clinique de phase III (NGAM-01). ▪ Étude à devis ouvert. ▪ Étude non-contrôlée et sans groupe comparateur. ▪ Un des critères de sélection des 21 patients choisis était qu'ils devaient bien tolérer la perfusion à 0,08 ml/kg/min faite pendant l'étude NGAM-01.
Purpura thrombopénique immunologique	
NGAM-02 (NCT01349790) [Octapharma AG, 2015]	
▪ Étude multicentrique. ▪ Étude prospective. ▪ Phase III.	▪ Étude à devis ouvert. ▪ Étude non-contrôlée et sans groupe comparateur. ▪ 9 des 40 patients n'ont pas complété l'étude. ▪ L'étude devait comporter 80 patients, mais le recrutement a été arrêté à 40 patients dû au déménagement de l'usine de fabrication de Panzyga^{MC}.

RÉFÉRENCES

- Abolhassani H, Asgardoost MH, Rezaei N, Hammarstrom L, Aghamohammadi A. Different brands of intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: How to choose the best option for the patient? *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11(11):1229-43.
- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Overview of intravenous immunoglobulin for idiopathic thrombocytopenia purpura and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Technology Overview 50. Ottawa, ON : ACMTS / Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2009. Disponible à : https://www.cadth.ca/media/pdf/298_Intravenous_Immunoglobulin_CIPD_to_e.pdf.
- Albin S et Cunningham-Rundles C. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. *Immunotherapy* 2014;6(10):1113-26.
- Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2013;174(2):203-11.
- American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI). Position statement on the appropriate use of intravenously administered immunoglobulin (IGIV). Milwaukee, WI : AAAAI; 2005. Disponible à : <http://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20and%20Parameters/IGIV-2005.pdf>.
- Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007;21(2 Suppl 1):S9-56.
- BC Provincial Blood Coordinating Office (BCPBCO). Intravenous immune globulin (IVIG) utilization management program guidelines. Vancouver, BC : BCPBCO; 2014. Disponible à : http://www.pbco.ca/images/Blood_Products/IVIG/um.ivig.0007_ivig_utilization_management_program_guidelines.pdf.
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(5):1186-205.e1-78.
- Buchanan GR et Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 2002;141(5):683-8.
- Cherin P, Marie I, Michallet M, Pelus E, Dantal J, Crave JC, et al. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. *Autoimmun Rev* 2016;15(1):71-81.
- Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT). Avis du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle sur l'interchangeabilité des préparations d'immunoglobulines intraveineuses. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2016.

- Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT). Recommandations sur l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2005.
- Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Front Immunol* 2014;5:626.
- Dash CH, Gillanders KR, Stratford Bobbitt ME, Gascoigne EW, Leach SJ. Safety and efficacy of Gammaplex[®] in idiopathic thrombocytopenic purpura (ClinicalTrials.gov - NCT00504075). *PLoS One* 2014;9(6):e96600.
- Food and Drug Administration (FDA). Final review memo of original BLA efficacy supplement seeking a new indication – Chronic ITP. Silver Spring, MD : FDA; 2013. Disponible à : <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-bio-gen/documents/document/ucm343981.pdf>.
- Héma-Québec. Circulaire. Lancement de IGIVnex^{MC}. HQ-06-029. Saint-Laurent, Qc : Héma-Québec; 2006. Disponible à : <https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/06-029.pdf>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation des immunoglobulines intraveineuses. Note informative rédigée par Jean-Marie R. Lance. Québec, Qc : INESSS; 2014. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Traitement/INESSS_Utilisation_immunoglobulines_intraveineuses.pdf.
- Jolles S, Orange JS, Gardulf A, Stein MR, Shapiro R, Borte M, Berger M. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol* 2015;179(2):146-60.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Annexe 3 : utilisation des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) en période de pénurie. Québec, Qc : MSSS, Service de biovigilance et de biologie médicale; 2013.
- National Blood Authority (NBA). Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. Second Edition. Canberra, Australie : NBA; 2012. Disponible à : https://www.blood.gov.au/system/files/documents/NBA_IVIgCriteria_SecondEdition_Internals-WEB_updated_ref.pdf.
- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4190-207.
- Nikolov N, Reisinger J, Schwarz HP. 10% liquid human immunoglobulin (KIOVIG[®]) for immunomodulation in autoimmune disorders. *Immunotherapy* 2016;8(8):923-40.
- Octapharma. Summary of product characteristics: Panzyga^{MC}. Manchester, Royaume-Uni : Octapharma Ltd.; 2016. Disponible à : <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1456464618777.pdf>.
- Octapharma AG. Prospective, open-label, non-controlled, multicenter, phase III clinical study to evaluate the efficacy and safety of immunoglobulin intravenous (human) 10 % (NewGam) in primary immune thrombocytopenia. (Rapport d'étude clinique. Document confidentiel). Lachen, Suisse : Octapharma AG; 2015.

- Octapharma AG. Clinical study to evaluate the safety and tolerability of immunoglobulin intravenous (human) 10 % (NewGam) administered at high infusion rates to patients with primary immunodeficiency diseases (extension of study NGAM-01). (Rapport d'étude clinique. Document confidentiel). Lachen, Suisse : Octapharma AG; 2013a.
- Octapharma AG. Clinical study to evaluate the efficacy, pharmacokinetics and safety of immunoglobulin intravenous (human) 10 % (NewGam) in patients with primary immunodeficiency diseases. (Rapport d'étude clinique. Document confidentiel). Lachen, Suisse : Octapharma AG; 2013b.
- Octapharma Canada. Demande d'examen d'un médicament thérapeutique : Panzyga^{MC}. Document confidentiel. Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2016a.
- Octapharma Canada. Panzyga^{MC}. Préparation d'immunoglobulines (humaines) pour perfusion intraveineuse. Monographie du produit et renseignements sur le médicament à l'intention du patient. Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2016b. Disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00035546>.
- Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* 2015;35(8):696-726.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168-86.
- Réseau régional ontarien de coordination du sang (RRoCS). Lignes directrices ontariennes de gestion de l'utilisation de l'immunoglobuline intraveineuse (IgIV). Toronto, ON : RRoCS; 2012. Disponible à : <http://transfusionontario.org/fr/cmdownloads/categories/igiv/>.
- Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *Lancet* 1987;1(8541):1075-7.
- Santé Canada. Information sur le risque de formation de caillots sanguins avec les produits d'immunoglobulines [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/41783a-fra.php>.